

天然物化学分野

Division of Natural Products
Chemistry

教 授	森田 洋行	Professor	Hiroyuki Morita (Ph.D.)
准 教 授	伊藤 卓也	Associate Professor	Takuya Ito (Ph.D.)
助 教	松井 崇 (~5月)	Assistant Professor	Takashi Matsui (Ph.D.)
助 教	ウォン チン ピアウ (10月~)	Assistant Professor	Chin Piow Wong (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、天然物化学や生物有機化学、構造生物学、計算化学、酵素工学等の多岐に渡る分野の方法論を駆使して、和漢薬や天然薬物に対する科学的知見を得ることで、創薬等に貢献していくことを目的としている。現在、化合物の分子多様性の創出を目指した天然生理活性分子の生合成に関わる酵素の応用研究と、新規医薬品の開発を指向した天然資源からの新規生理活性分子の探索研究を中心に、下記のテーマを行っている。

◇研究概要

Ⅰ) 天然有機化合物の生合成と酵素工学

- 1) 植物ポリケタイド骨格形成酵素群の精密機能解析と立体構造を基盤とした触媒機能の拡張
- 2) 和漢薬生理活性分子の生合成に関わる新規酵素群の異種発現系の構築と超精密機能解析
- 3) 微生物由来インドールプレニル基転移酵素の立体構造基盤の確立と機能改変
- 4) 新規有用類縁体の創製を指向した放線菌由来生物活性物質の生合成研究

Ⅱ) 和漢薬などの天然生理活性分子の単離・構造決定

- 1) 植物・微生物・海洋生物からの Vpr 阻害活性を指標とした HIV 感染症治療薬候補分子の探索と阻害機構の解析
- 2) 植物・微生物・海洋生物中の抗生物質に関する研究
- 3) 植物・微生物・海洋生物からの抗がん活性を有する物質の探索とそれらの誘導体の合成
- 4) アジアにおける未利用薬用資源の探索

Ⅲ) 構造生物学を基盤とした生理活性分子の薬理活性発現機構の解析

- 1) 新規抗菌剤開発へ向けた細菌蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 2) 新規抗ウイルス薬開発へ向けたウイルス蛋白質-天然物由来化合物との複合体結晶構造解析
- 3) アセチルコリンエステラーゼと天然生理活性分子との複合体結晶構造解析

◇原著論文

- 1) Zhang L., Hashimoto T., Qin B., Hashimoto J., Kozono I., Kawahara T., Okada M., Awakawa T., Ito T., Asakawa Y., Ueki M., Takahashi S., Osada H., Wakimoto T., Ikeda H., Shin-Ya K., Abe I.: Characterization of Giant Modular PKSs Provides Insight into Genetic Mechanism for Structural Diversification of Aminopolyol Polyketides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 56: 1740-1745, 2017. doi: 10.1002/anie.201611371.前年度未掲載分

- 2) Matsui T., Lallo S., Nisa K., Morita H.: Filamenting Temperature-Sensitive Mutant Z Inhibitors from *Glycyrrhiza glabra* and Their Inhibitory Mode of Action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 1420-1424. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.01.095. 前年度未掲載分
- 3) Okada M., Sugita T., Wong C. P., Wakimoto T., Abe I.: Identification of Pyridinium with Three Indole Moieties as An Antimicrobial Agent. *J. Nat. Prod.*, 80: 1205-1209, 2017. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b01152.
- 4) Kawasaki M., Kuroyanagi S., Ito T., Morita H., Tanaka Y., Toyooka N.: Synthesis and Odor Properties of Phantolide Analogues. *Tetrahedron*, 73: 2089-2099, 2017. doi: org/10.1016/j.tet.2017.02.055.
- 5) Okada M., Saito K., Wong C. P., Li C., Wang D., Iijima M., Taura F., Kurosaki F., Awakawa T., Abe I.: Combinatorial Biosynthesis of (+)-Daurichromenic Acid and Its Halogenated Analogue. *Org. Lett.*, 19: 3183-3186.
- 6) Kodama T., Ito T., Dibwe D. F., Woo S., Morita H.: Syntheses of Benzophenone-Xanthone Hybrid Polyketides and Their Antibacterial Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 2397-2400, 2017. doi: org/10.1016/j.bmcl.2017.04.017.
- 7) Matsui T., Kodama T., Mori T., Tadakoshi T., Noguchi H., Abe I., Morita H.: 2-Alkylquinolone Alkaloid Biosynthesis in The Medicinal Plant *Evodia rutaecarpa* Involves Collaboration of Two Novel Type III Polyketide Synthases. *J. Biol. Chem.*, 292: 9117-9135. doi: 10.1074/jbc.M117.778977.
- 8) Nguyen H. M., Ito T., Kurimoto S., Ogawa M., Win N. N., Hung V.Q., Nguyen H.T., Kubota T., Kobayashi J., Morita H.: New Merosesquiterpenes from A Vietnamese Marine Sponge of *Spongia* sp. and Their Biological Activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27: 3043-3047, 2017. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.05.060.
- 9) Kazuma K., Ando K., Wang X., Rangel M., Cabrera M. P. S., Hirata I. Y., Franzolin M. R., Lei B., Lee S. M.-Y., Mori-Yasumoto K., Sekita S., Kadowaki M., Satake M., Konno K.: Peptidomic Analysis of The Venom of The Solitary Bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.*, 23:40. 2017. doi 10.1186/s40409-017-0130-y.
- 10) Win N. N., Ito T., Ngwe H., Win Y. Y., Prema, Okamoto Y., Tanaka M., Asakawa Y., Abe I., Morita H.: Labdane Diterpenoids from *Curcuma amada* Rhizomes Collected in Myanmar and Their Antiproliferative Activities. *Fitoterapia*, 122: 34-39, 2017. doi: 10.1016/j.fitote.2017.08.006.
- 11) Mba Nguekeu Y. M., Awouafack M. D., Tane P., Nguedia Lando M. R., Kodama T., Morita H.: A Kaempferol Triglycoside from *Tephrosia preussii* Taub. (Fabaceae). *Nat. Prod. Res.*, 31: 2520-2526, 2017. doi: 10.1080/14786419.2017.1315720.
- 12) Ho V. D., Hoang T. N. H., Vo Q. H., Phan V. K., Le T. A., Pham V. T., Nguyen M. H., Kodama T., Ito T., Morita H., Raal A., Nguyen T. H.: Cycloartane-type Triterpene Glycosides Anopanins A-C with Monoacyldigalactosylglycerols from *Anodendron paniculatum*. *Phytochemistry*, 144: 113-118, 2017. doi: 10.1016/j.phytochem.2017.09.004.
- 13) Matsumoto H., Konno K., Kazuma K.: A comprehensive LC-MS and Isolation Study of Cicada Slough as A Crude Drug. *Nat. Prod. Commun.*, 12: 1789-1792, 2017.
- 14) Kazuma K., Masuko K., Konno K., Inagaki H.: Combined Venom Gland Transcriptomic and Venom Proteomic Analysis of The Predatory ant *Odontomachus monticola*. *Toxins*, 9: 323, 2017. doi:10.3390/toxins9100323.
- 15) Ferreira Júnior W. A., Zaharenko A. J., Kazum, K., Picolo G., Gutierrez V. P., Freitas J. C., Konno K., Cury Y.: Peripheral 5-HT₃ Receptors Are Involved in The Antinociceptive Effect of Bunodosine 391. *Toxins*, 10: 12, 2017. doi:10.3390/toxins10010012.
- 16) Nzogong R. T., Nganou B.K., Tedonkeu A.T., Awouafack M.D., Tene M., Ito T., Tane P., Morita H.: Three New Abietane-type Diterpenoids from *Plectranthus africanus* and Their Antibacterial Activities. *Planta Med.*, 84: 59–64, 2018. doi: 10.1055/s-0043-114426.
- 17) Nugroho A. E., Hashimoto A., Wong C. P., Yokoe H., Tsubuki M., Kaneda T., Hadi A. H. A., Morita H.: Ceramicines M-P from *Chisocheton ceramicus*: Isolation and Structure-Activity Relationship Study. *J. Nat. Med.*, 72: 64–72, 2018. doi: 10.1007/s11418-017-1109-2.
- 18) Wong C. P., Awakawa T., Nakashima Y., Mori T., Zhu Q., Liu X., Abe I.: Two Distinct Substrate Binding Modes for The Normal and Reverse Prenylations of Hapalindoles by The Prenyltransferase AmbP3. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57: 560–563, 2018. doi: 10.1002/anie.201710682.

- 19) Ito T., Nguyen H. M., Win N. N., Vo H.Q., Nguyen H. T., Morita H.: Three New Sesquiterpene Aminoquinones from A Vietnamese *Spongia* sp. and Their Biological Activities. J. Nad. Med., 72: 298–303, 2018. doi: 10.1007/s11418-017-1130-5.

◇総説

- 1) Win N. N., Ngwe H., Abe I., Morita H.: Naturally Occurring Vpr Inhibitors from Medicinal Plants of Myanmar. J. Nad. Med., 4: 579–589, 2017. doi: 10.1007/s11418-017-1104-7.
- 2) 伊藤卓也：ミャンマー伝統医学の最新動向と薬用植物の科学的根拠の解明，「生薬・薬用植物研究の最新動向」（高松 智（監修）），CMC 出版社，pp. 140–150, 2017.
- 3) 伊藤卓也：ミャンマー伝統生薬の有効性の検証，*アグリバイオ* 88; 77-79, 2017.
- 4) 紺野勝弘：有毒植物による食中毒の最近の動向．*食品衛生研究*，67 (5)，29–35, 2017.

◇著書

- 1) Awouafack M. D., Tane P., Morita H.: Isolation and structure characterization of Flavonoids. Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health, InTech-open science/open mind, ed, J. Justino, pp. 45–59, 2017.

◇学会報告 （*: 特別講演，シンポジウム，ワークショップ等）

- * 1) Morita H.: Characterization of two novel plant type III polyketide synthases from *Evodia rutaecarpa*. 9th US-Japan Seminar on the biosynthesis of Natural Products. 2017 May 30-June 4; CA, USA. (Invited lecture)
- * 2) Ito T.: Collaboration with Some Universities of Myanmar in Natural Product Research. Symposium on traditional medicine and primary healthcare in Toyama and Myanmar. 2017 Jun 26; Toyama, Japan. (Invited lecture)
- 3) Ito, T, Nisa K, Morita H.: Phytochemical study on *Baeckea frutescens* collected in Indonesia. 58th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. 2017 Jul 29-Aug 2; Portland, Oregon, USA.
- 4) Ju Y., Hoshino S., Win N. N., Yang X., Abe I., Morita H.: Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The 2nd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2017 Sep 26-27; Shandong, China.
- 5) Nguyen H. M., Ito T., Morita H.: New merosessquiterpenes from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. and their biological activities. The 2nd International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network. 2017 Sep 26-27; Shandong, China.
- * 6) Morita H.: 2-Alkylquinolone alkaloid biosynthesis in the medicinal plant *Evodia rutaecarpa*. International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources. 2017 Sep 28; Jecheon, Korea. (Invited lecture)
- * 7) Win N. N.: Discovery of potent Vpr inhibitors for HIV infection from *Kaempferia pulchra* Rhizomes collected from Myanmar. International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources. 2017 Sep 28; Jecheon, Korea. (Invited lecture)
- 8) Ki D., Ito T., Win N.N., Morita H.: Chemical constituents of *Spongia officinalis* collected in Myanmar. International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources. 2017 Sep 28; Jecheon, Korea.
- 9) Woo S., Ito T., Dibwe D.F., Morita H.: Syntheses and antibacterial activities of benzophenone-xanthone hybrid polyketides. International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources. 2017 Sep 28; Jecheon, Korea.
- 10) Woo B., Ju Y., Yang X., Win N.N., Morita H. Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources. 2017 Sep 28; Jecheon, Korea.
- * 11) Morita H.: Combinatorial biosynthesis of an unnatural novel aloesone analog by exploiting type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. The 1st Japan-China Biosynthesis seminar. 2017 Oct. 3; Shanghai, China. (Invited lecture)
- * 12) Win N. N.: Discovery of bioactive natural products from Myanmar medicinal plants. The 15th

- International Symposium on Traditional Medicine in Toyama. 2017 Nov. 9; Toyama. (Invited lecture)
- * 13) Awouafack M. D.: Phytochemical investigation of some Cameroonian medicinal plants. The 15th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama. 2017 Nov. 9; Toyama. (Invited lecture)
 - 14) Woo B, Ju Y, Yang X, Win N. N., Morita H. Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine. 2017 Nov 10; Toyama.
 - 15) Nguyen H. M., Ito T, Morita H. New merosesquiterpenes from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. and their biological activities. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine. 2017 Nov 10; Toyama.
 - * 16) Morita H.: Manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. Seminar in Jinan University. 2017 Nov. 16; Guangzhou, China. (Invited lecture)
 - * 17) Morita H.: Manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. Seminar in South China Sea Institute of Oceanology, CAS. 2017 Nov. 17; Guangzhou, China. (Invited lecture)
 - 18) Nguyen H. M., Ito T., Morita H. New merosesquiterpenes from a Vietnamese marine sponge of *Spongia* sp. and their biological activities. 第 64 回日本生薬学会年会. 2017 Sep 9-10 ; 千葉.
 - 19) Awouafack M. D., Nzogong R. T., Nganou B. K., Tedonkeu A. T., Tene M, Ito T, Tane P, Morita H. Antibacterial diterpenoids from a Cameroonian medicinal plant *Plectranthus africanus*. 第 64 回日本生薬学会年会. 2017 Sep 9-10 ; 千葉.
 - 20) Win N. N., Ito T, Ngwe H, Morita H. Isopimarane diterpenoids: Vpr inhibitors from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in Myanmar. 第 64 回日本生薬学会年会. 2017 Sep 9-10 ; 千葉.
 - 21) Win N. N., Ito T., Win Y. Y., Prema, Ngwe H., Morita H. Labdane Diterpenoids from *Curcuma amada* Rhizomes Collected in Myanmar. 日本薬学会第 138 年会 ; 2018 Mar 26-28 ; 金沢.
 - 22) Awouafack M. D., Tane P., Morita H. Antibacterial constituents from a Cameroonian medicinal plant *Paullinia pinnata* L. 日本薬学会第 138 年会 ; 2018 Mar 26-28 ; 金沢.

◇その他

- 1) Morita H.: Studies on the biosynthesis of 2-alkylquinolone and manipulation of plant polyketide-producing enzymes to produce new compounds. The 15th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama; 2017 Nov. 9; Toyama. (Lecture)
- 2) Morita H.: Discovery of new bioactive compounds from natural sources and by engineering approaches of secondary metabolite enzyme. Joint Seminar on Recent Advances in Drug Discovery and Biopharmaceutics; 2018 Jan 22; Cairo.
- 3) 森田洋行：漢方・生薬の有効成分. 第 22 回和漢医薬学総合研究所 夏期セミナー; 2017 Aug 8 ; 富山 (講義)
- 4) 森田洋行：植物成分の生合成. 漢方薬・生薬研修会. 2017 Jun 18 ; 東京 (講義)
- 5) 紺野勝弘：身の回りに潜む毒を持つ生き物たち, 放送大学富山学習センターオープンセミナー, 2017 Aug 5, 富山
- 6) 紺野勝弘：身の回りに潜む毒草, 放送大学富山学習センター冬のオープンセミナー, 2018 March 10, 富山
- 7) 禹 甫庚：International Symposium on Strategy for the future of Natural Product Resources ポスター優秀賞, 「Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase」 2017 Sep
- 8) 鞠 嘩：富山大学アジア・アフリカ拠点形成事業シンポジウム ポスター優秀賞, 「Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase」 2017 Sep

◇共同研究

国内

- 1) 葛山智久：東京大学生物生産工学研究センター，「インドールプレニル基転移酵素の酵素触媒機構に関する研究」，2015, 9～
- 2) 内田浩二：名古屋大学大学院生命農学研究科，「アポリポタンパク質の DNA ピロール化機構に関する研究」，2015, 12～
- 3) 尾仲宏康：東京大学大学院農学生命科学科，「ゴードスポリン耐性作用メカニズムの構造学的解析」，2016, 2～
- 4) 大利 徹：北海道大学大学院工学研究院，「新規ラセマーゼの触媒機構の解析」
- 5) 岡田正弘：東京大学大学院薬学系研究科，「新規プレニル転移酵素の触媒機構の解析」
- 6) 庄司正樹、葛原隆：徳島文理大学薬学部，「東南アジア産伝統生薬由来の抗ウイルス物質の探索研究」
- 7) 稲垣英利：産業技術総合研究所，「アリおよびハチに由来する生理活性物質の作用機序に関する研究」
- 8) 篠崎淳一助教：昭和薬科大学天然物化学研究室，「有毒植物の迅速・簡便な遺伝子鑑別法の開発」

海外

- 1) Subehan Ambo Lallo：インドネシア・ハサヌディン大学薬学部，「インドネシア産天然資源からの生物活性化合物の単離・構造決定」
- 2) Hla Ngwe：ミャンマー・ヤンゴン大学化学部，「ミャンマー産薬用植物の生物活性化合物に関する研究」
- 3) Nang Mya Han：ミャンマー・ベイ大学海洋学部，「ミャンマー産海綿の生態調査と化学成分の解析」
- 4) Sornkanok Vimolmangkang：タイ・チュラロンコン大学薬学部，「新規 III 型ポリケタイド合成酵素の探索と機能同定」
- 5) Hoai Thi Nguyen：ベトナム・フエ大学医学薬学部，「ベトナム産天然資源中の化学成分の解析」
- 6) Shepo Shi: 北京中医薬大学，「新規 III 型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析」，2016, 10～
- 7) Prof. Jan Tytgat: University of Leuven, Leuven, Belgium “Electrophysiological studies of peptide neurotoxins from venomous animals”
- 8) Dr. Andre Junqueira Zaharenko: Butantan Institute, São Paulo, Brazil “Bioactive components in sea anemone venom”

◇研究費取得状況

- 1) 日本学術振興会，二国間交流事業オープンパートナーシップ共同研究（代表：森田洋行）「ミャンマー産未利用薬用資源の化学的解析と遺伝資源の保存」
- 2) 基盤研究（B）（海外学術調査）（代表：森田洋行）「あらたな創薬資源の採集調査と成分解析及び遺伝資源バンクの構築」
- 3) 基盤研究（B）（代表：森田洋行）「DABB ファミリー酵素を素材とした新規ポリケタイド閉環酵素の創出」
- 4) 新学術領域（研究領域提案型）（代表：森田洋行）「植物由来新規ポリケタイド閉環酵素の探索と物質生産」
- 5) 基盤研究（C）（代表：伊藤卓也）「東南アジア産薬用植物の薬効・効能の科学的エビデンスを解明する」
- 6) 若手研究（B）（代表：松井崇）「サステイナブルな物質生産を目指したプレニル基転移酵素の構造・機能解析」

- 7) 特別研究員奨励費（受容研究者：森田洋行）「カメルーン産薬用植物の抗菌活性成分に関する研究」
- 8) かなえ医薬振興財団・アジア・オセアニア交流研究助成（代表：森田洋行）「HIV 治療薬の開発を指向したミャンマー産薬用植物及び海綿からの Vpr 阻害物質の探索」
- 9) 小林国際奨学財団研究助成（代表：森田洋行）「未利用薬用資源からの医薬品シードの探索と遺伝資源バンクの拡張」
- 10) 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）（分担：紺野勝弘）「我が国で優先すべき生物学的ハザードの特定と管理措置に関する研究」
- 11) 科学研究費 基盤研究（C）（分担：紺野勝弘）「狭食・狩猟性アリ類の神経毒の餌動物ナトリウムチャネルに対する適応変化の検証」

◇研究室在籍者

大学院修士 1 年：劉倩倩（10 月入学）
 大学院修士 1 年：趙洋（10 月入学）
 大学院修士 1 年：禹甫庚
 大学院修士 1 年：Sherif Adel Arafa Aly Mohamed ElSabbagh
 大学院修士 2 年：杜凱莉（10 月入学）
 大学院修士 2 年：鞠嘩（9 月修了）
 大学院修士 2 年：Senda Kartika Rakainsa（9 月修了）
 大学院博士 1 年：奇大源
 大学院博士 2 年：Nguyen Minh Hien
 大学院博士 3 年：禹昭年（10 月入学）
 研 究 員：紺野勝弘（JICA）
 研 究 員：Nwet Nwet Win（武田財団奨学金）
 研 究 員：Maurice D Awouafack（JSPS 外国人特別研究員）
 研 究 員：Sornkanok Vimolmangkang（6 月～7 月）
 研 究 員：Thaniya Wunnakup（7 月～8 月）
 研 究 員：Ali Mahmoud El Halawany（9 月～11 月）
 研 究 生：Prema（10 月～3 月）
 研 修 生：Wachiraporn Saibuppha（7 月）
 研 修 生：Wichitra Khomsai（7 月）
 研 修 生：Srinon Chanakarn（8 月～10 月）
 研 修 生：Tancharoenlarp（8 月～10 月）

◇学位（修士，博士）取得者

修士論文：

鞠嘩：Combinatorial biosynthesis of aloesone analog by exploiting a type III polyketide synthase and olivetolic acid cyclase

Senda Kartika Rakainsa：Isolation and structure determination of new diterpenoids from *Plectranthus scutellarioides* collected in Indonesia and their antibacterial and cytotoxic activities